

SEERUMIN KALSIUMIN PITOISUUDEN YHTEYS LEPOHEMODYNAAMIikkaAN

Pekka Juntunen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Sisätaudit / Hemodynamiikan tutkimusryhmä
Tammikuu 2017

Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta
Sisätaudit / Hemodynamiikan tutkimusryhmä

**PEKKA JUNTUNEN: SEERUMIN KALSIUMIN PITOISUUDEN YHTEYS LEPO-
HEMODYNAMIIKKAAN**

Kirjallinen työ, 30 sivua
Ohjaaja: Professori Ilkka Pörsti
Toinen tarkastaja: Professori emeritus Jukka Mustonen

Tammikuu 2017

Avainsanat: kalsium, verenpaine, sydän- ja verisuonisairaudet, hemodyna-
miikka, sydämen minuuttitilavuus, verenkierron virtausvastus, impedanssikar-
diografia, pulssiaaltoanalyysi.

TIIVISTELMÄ

Verenpainetauti ja siihen liittyvät sydän- ja verenkiertoelinkomplikaatiot ovat länsi-
maissa merkittäviä terveitä elinvuosia vähentäviä tekijöitä. Monissa tutkimuksissa on ha-
vaittu seerumin kokonaiskalsiumpitoisuuden olevan yhteydessä verenpainetasoon sekä
sepelvaltimotaudin ilmaantuvuuteen. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, onko
kohonneen verenpaineen taustalla jokin hemodynamiikan osamuuttuja, joka selittäisi yh-
teyttä seerumin kokonaiskalsiumpitoisuuden sekä verenpaineen välillä.

Tutkimusaineisto koostui DYNAMIC-tutkimukseen osallistuneista 583 henkilöstä. Tut-
kimusaineistossa oli sekä normotensiivisiä sekä hypertensiivisiä henkilöitä, joilla ei ollut
 muita merkittäviä kardiovaskulaarisairauksia tai hemodynamiikkaan vaikuttavia lääki-
tyksiä. Lepohemodynamiikkaa tutkittiin käyttäen pulssiaaltoanalyysiä sekä koko kehon
impedanssikardiografiaa. Tilastoanalyysiä varten tutkimusaineisto jaettiin tertiileihin see-
rumin kokonaiskalsiumpitoisuuden perusteella.

Seerumin kokonaiskalsiumpitoisuudessa havaittiin positiivinen korrelaatio verenpaine-
eseen. Tilastollisesti merkittäviä eroja havaittiin vertailtaessa kalsiumtertiilejä sekä systo-
lisen että diastolisen verenpaineen suhteen. Tilastoanalyysien perusteella yksittäiset he-
modynamiikan osamuuttajat eivät selittäneet itsenäisesti kohonnutta kalsiumpitoisuutta,
mutta systeemisessä verenkierron vastusindeksissä havaittiin kalsiumtasoon verrattaessa
positiivinen korrelaatio.

Verenkierron kokonaiskalsiumpitoisuus on yhteydessä systoliseen ja diastoliseen veren-
paineeseen. Hemodynamiikan osamuuttajat eivät itsenäisesti selitä havaittua yhteyttä, jo-
ten ilmiö selittyy hemodynaamisten osamuuttajien yhteisvaikutuksella.

SISÄLLYS

	LYHENTEET	1
1	JOHDANTO	2
2	TEORIA	3
	2.1 Verenpaine	3
	2.1.1 Virtausdynamiikan perusteista	3
	2.1.2 Verenpaineen säätelyyn vaikuttavat tekijät	4
	2.2 Kalsiumaineenvaihdunta	6
	2.2.1 Kalsiumaineenvaihdunnan yleispiirteet	6
	2.2.2 Kalsiumin imeytyminen ja erityis	7
	2.2.3 Kalsiumaineenvaihduntaan vaikuttavat tekijät	7
	2.3 Kalsiumin yhteys sydän- ja verenkiertoelinsairauksiin	9
	2.3.1 Kalsiumin ja kohonneen verenpaineen välinen yhteys	9
	2.3.2 Kalsiumin ja sepelvaltimotaudin välinen yhteys	10
3	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	12
4	AINEISTO JA MENETELMÄT	13
	4.1 Tutkimusaineisto	13
	4.2 Laboratoriotutkimukset	13
	4.3 Hemodynaamiset tutkimukset	13
	4.4 Tilastolliset menetelmät	14
5	TULOKSET	15
6	POHDINTA	22
	LÄHTEET	25

LYHENTEET

AV-solmuke	atrioventrikulaarisolmuke
BMI	painoindeksi
BP	verenpaine (engl. <i>blood pressure</i>)
CI	sydämen minuuttitilavuusindeksi (engl. <i>cardiac index</i>)
CO	sydämen minuuttitilavuus (engl. <i>cardiac output</i>)
ECW	solunulkoisen nesteen määrä
EKG	elektrokardiogrammi
F	tilavuusvirta
FGF23	engl. <i>fibroblast growth factor 23</i>
(e)GFR	(arvioitu) munuaiskerästen suodattumisnopeus (engl. (<i>estimated glomerular filtration rate</i>))
HR	sydämen syke (engl. <i>heart rate</i>)
MAP	keskimääräinen valtimoverenpaine (engl. <i>mean arterial pressure</i>)
ΔP	paine-ero (kahden pisteen välillä, esimerkiksi verenpaineen)
Pi	fosfaatti (epäorgaaninen)
PTH	parathormoni
PWV	pulssiaallon etenemisnopeus (engl. <i>pulse wave velocity</i>)
R	virtausvastus
RAA-järjestelmä	reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä
SA-solmuke	sinoatriaalisolmuke
SV	sydämen iskutilavuus (engl. <i>stroke volume</i>)
SVRI	systeeminen verenkierron vastusindeksi

1 JOHDANTO

Kohonnut verenpaine on maailmanlaajuisesti merkittävin elinvuosia vähentävä riskitekijä ja toimii riskitekijänä erityisesti sydän- ja verenkiertosairauksille ^{1,2}. Suomessa sitä sairastaa aikuisväestöstä jopa kaksi miljoonaa ihmistä ². Kohonneen verenpaineen taustalla on useita altistavia tekijöitä, mutta syy yleisimmälle muodolle, essentiaaliselle verenpainetaudille, on edelleen epäselvä. Valtimoverenpaineeseen vaikuttavat sydämen minuuttitilavuus sekä verisuonten virtausvastus. Ikääntymisen myötä hypertension fenotyyppiin liittyy muutoksia verenpaineen säätelyjärjestelmissä sekä suonten virtausvastuksen lisääntymistä muun muassa suonten jäykistymisen kautta ³. Virtausvastuksen voimakkuutta voidaan arvioida määrittämällä systeeminen verenkierron vastusindeksi (SVRI).

Useissa tutkimuksissa on todettu yhteys kohonneen verenpaineen sekä kohonneen seerumin kokonaiskalsiumpitoisuuden välillä ^{4,5}. Taustamekanismeina on arveltu olevan muun muassa suonten jäykistyminen (verisuonten keskikerroksen kalsifikaatio) sekä verisuonten sileän lihaksen lisääntynyt supistuvuusaste, mutta perimmäinen syy on toistaiseksi epäselvä ^{4,6}. Aikaisemmissa tutkimuksissa ei ole toistaiseksi selvinnyt, onko kohonneen verenpaineen taustalla jokin hemodynamiikan osamuuttuja, joka voisi selittää yhteyttä seerumin kalsiumtasojen ja verenpaineen välillä. Tässä tutkimuksessa on tavoitteena tutkia hemodynaamisia mekanismeja, joilla veren kokonaiskalsiumpitoisuus on mahdollisesti yhteydessä verenpaineeseen. Tutkimus tehtiin jatkoanalyysinä Tampereen yliopiston hemodynamiikan tutkimusryhmän DYNAMIC-tutkimukselle.

2 TEORIA

Tutkimuksen taustateorian osalta käsitellään seuraavaksi verenpainetta ja sen säätelyä, kalsiumionien merkitystä ihmisen fysiologiassa sekä kalsiumionien merkitystä kardiovaskulaaritautilien patologiassa.

2.1 Verenpaine

Elimistön toiminnan ylläpitämisessä verellä ja verenkierrolla on useita tärkeitä tehtäviä. Verenkierron mukana kuljetetaan kudoksiin ravintoaineita sekä happea, kudoksista kuljetetaan pois kuona-aineita, lisäksi verenkierron mukana kuljetetaan hormoneja. Verenkierrolla on tärkeä rooli elimistön homeostaasin ylläpitämisessä. Optimaalisilla verenkierron paineolosuhteilla on tärkeä rooli kohde-elinten verenkierron turvaamisessa.⁷

2.1.1 Virtausdynamiikan perusteista

Valtimoverenpainetta mallinnetaan perinteisesti fysiologisten suureiden avulla virtausdynamiikan lakeja hyödyntäen. Ohmin lakia voidaan soveltaa verenpaineeseen P seuraavasti:

$$\Delta P = F \times R, \tag{1}$$

missä ΔP kuvaa paine-eroa kahden pisteen välillä, F tilavuusvirtaa ja R virtausvastusta⁸⁻¹⁰. Virtausvastukseen yksittäisessä suonessa vaikuttavat suonien säde ja pituus sekä veren viskositeetti suonessa^{9,11}. Kokonaistilavuusvirtaa ihmisen verenkierrossa kuvataan sydämen minuuttitilavuudella CO :

$$F = CO = HR \times SV, \tag{2}$$

missä HR on syke ja SV sydämen iskutilavuus⁸. Minuuttitilavuuteen vaikuttaa perifeerisen virtausvastuksen lisäksi muun muassa sydämen loppudiasolinen tilavuus (esikuorma), sydänlihaksen supistuvuusherkyys sekä syketaajuus^{9,12}. Sydämen tehoa arvioidaan myös minuuttitilavuusindeksillä (engl. *cardiac index*, CI), jossa minuuttitilavuus on jaettu estimoidulla kehon pinta-alalla⁹.

Verisuonten seinämän kimmoisuudella (engl. *compliance*) on tärkeä rooli tasaisen verenpaineen ylläpitämisessä sydämen syklisen pumppaustoiminnan aikana. Aorttaan ja sen haarojen seinämiin absorboituu huomattava osa sydämen systolen synnyttämän paineaallon energiasta. Tämän energian vapautuminen diastolen aikana ylläpitää verenpainetta, vaikka sydän onkin hetkellisesti lepotilassa. Osa etenevästä paineaallosta heijastuu takaisin aortan haarautumiskohdista sekä vastussuonista. Takaisinheijastuva aalto ajoittuu normaalisti pääosin sydämen lepovaiheeseen kohottaen diastolista verenpainetta. Keskimääräinen valtimoverenpaine (engl. *mean arterial pressure*, MAP) on suurimmillaan aortassa (aikuisella noin 95 mmHg) ja laskee progressiivisesti kuljettaessa kauemmas sydäimestä.^{9,11,13,14}

Suomessa normaalina verenpainetasona on pidetty alle 120–129/80–84 mmHg arvoja. Verenpaineen ollessa yli 140–159/90–99 mmHg puhutaan vähintäänkin lievästi koholla olevasta verenpaineesta.²

2.1.2 Verenpaineen säätelyyn vaikuttavat tekijät

Verenpainetasoa voidaan säädellä vaikuttamalla sen osatekijöihin: verenkierron virtausvastukseen (verisuonten supistustilaan) sekä sydämen minuuttitilavuuteen (syketaajuuteen, sydänlihaksen supistuvuusherkkyyteen sekä sydämen loppudiatoliseen tilavuuteen).¹²

Perifeeriseen virtausvastukseen vaikuttaa eniten vastussuonten (pienet arteriat ja arteriolit) seinämän sileän lihaskudoksen supistustila, joka vaihtelee tarpeen mukaan ulkoisten ja sisäisten säätelyjärjestelmien ohjailemana. Verisuonia laajentavien ja supistavien säätelyjärjestelmien nettovaikutus määrittää kulloisenkin hetken vastussuonten kokonais-supistuvuusasteen ja siten perifeerisen verenkierron virtausvastuksen. Sisäisiin eli paikallisiin säätelyjärjestelmiin kuuluvat muun muassa kudoksetmetaboliitit, paikalliset hormonit, sileän lihaksen myogeeninen säätely sekä endoteelin säätelytekijät. Ulkoiset säätelyjärjestelmät jaotellaan neuraalisiin (autonominen hermosto) ja humoraalisiin (verenkierron mukana kiertävät hormonit).^{7,9,13}

Autonomisen hermoston vaikutukset verenpaineeseen välittyvät sympaattisen ja parasympaattisen hermoston vastakkaisten vaikutusten kautta. Parasympaattisen hermoston vaikutukset välittyvät sydämeen 10. aivohermon mukana ja aiheuttavat sydämessä syk-

keen hidastumista (sinoatriaali (SA)-solmukkeen tahdistuksen hidastuminen, negatiivinen kronotropia), vähentävät eteisten supistuvuutta (negatiivinen inotropia) sekä johtumisen hidastumista AV-solmukkeessa (negatiivinen dromotropia). Parasympaattisella hermostolla on tiettyjen kohde-elinten verisuonissa vasodilatoiva vaikutus. Parasympaattisen hermoston edellä mainitut vaikutukset välittyvät välittäjäaine asetyylikoliinin sitoutuessa (M_2 -) muskariinireseptoreihin. Sympaattisen hermoston sydän- ja verisuonivaikutukset ovat edellisiin verrattuna päinvastaiset. Sydämessä sympaattinen hermoaktivaatio aiheuttaa positiivisen inotropian, dromotropian sekä kronotropian välittäjäaine noradrenaliinin sitoutuessa myokardiaalisiin β_1 -adrenergisiin reseptoreihin. Verisuoniin vasokonstriktiiviset vaikutukset välittyvät vastaavasti α_1 -adrenergisten reseptoreiden kautta.^{9,12}

Verenpaineen lyhyen aikavälin säätely välittyy pääosin autonomisen hermoston kautta. Autonomisen hermoston säätelyyn osallistuvat laajat aivoalueet saavat tietoa perifeerisiltä baroreseptoreilta sekä vähäisissä määrin gluk- ja termosensitiivisiltä reseptoreilta. Baroreseptoreita on aortankaaressa ja kaulan valtimoiden haarautumiskohdissa (korkea-painebaroreseptorit) sekä sydämen eteisissä ja kammioissa (matalapainebaroreseptorit). Paineeseen reagoivat reseptorit toimivat pääasiallisesti negatiivisen takaisinkytkennän kautta: verenpaineen kasvu lähettää aivoihin inhibitorisia viestejä, joilla pyritään alentamaan sympaattista hermostonusta. Tämän seurauksena verisuonten virtausvastus, syketaajuus sekä myokardiaalinen ionotropia laskevat verenpainetta alentaen. Verenpaineen lasku vähentää aivoihin lähetettävien inhibitoristen viestien määrää, jolloin sympaattinen hermosto aktivoituu ja verenpainetta nostavat järjestelmät aktivoituvat.^{7,9,12,13} Verenpaineeseen vaikuttavat edellisten reseptoreiden ohella myös perifeeriset (karotispoukaman) ja sentraaliset (ydinjatkoksen) kemoreseptorit. Näiden pääasiallisena tehtävänä on mitata veren happi- ja hiilidioksidipaineita sekä pH:ta ja säädellä niiden perusteella muun muassa hengityssykliä. Kemoreseptorit vaikuttavat verenpaineeseen välillisesti sympaattista hermostoa aktivoivien mekanismien kautta.^{7,9}

Verenpaineen säätelyyn osallistuvat myös monet verenkierron mukana kiertävät hormonit, peptidit sekä ionit. Lisämunuaisytimen vapauttamat katekoliamiinit stimuloivat sydänlihasta β_1 -adrenergisten reseptoreiden kautta ja niillä on verisuonissa sekä vasokon-

striktioivia (α_1 - ja α_2 -reseptorit) että vasodilatoivia (β_2 -reseptorit) vaikutuksia niiden konsentraatiosta riippuen. Arginiini vasopressiini (AVP) on voimakas vasokonstriktori ja lisää myös veden reabsorptiota munuaistubuluksissa. ^{7,9,13}

Edellisten järjestelmien lisäksi verenpaineen pitkäaikaissäätelyssä vaikuttaa munuaisten reniini-angiotensiini-aldosteroni (RAA) -järjestelmä, jolla on merkittävä vaikutus verenpaineeseen sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon ylläpitämiseen. Järjestelmän aktivaation lopputuotteena on angiotensiini II:n muodostuminen. Angiotensiini II:lla on useita verenpainetta nostavia vaikutusmekanismeja, joista tärkeimpiä ovat muun muassa sympaattisen hermoston aktivoituminen, vastussuonten vasokonstriktio, aldosteronin vapautumisen stimulointi ja siten natriumin sekä veden reabsorption tehostuminen munuaisissa. ^{7,9,13}

2.2 Kalsiumaineenvaihdunta

Kalsium on elimistössä runsaasti esiintyvä kationi, jolla on useita tärkeitä rooleja fysiologisissa prosesseissa aina luumetaboliasta elimistön viestinvälitykseen. Kalsiumaineenvaihdunnan säätelyyn vaikuttaa useiden humoraalisten tekijöiden yhteisvaikutus. ⁷

2.2.1 Kalsiumaineenvaihdunnan yleispiirteet

Kalsiumilla on tärkeä rooli monissa fysiologisissa prosesseissa: lihassolujen supistumisessa, hermoimpulssien välittymisessä, veren hyytymisessä sekä hormonien ja entsyymien toiminnassa. Solunsisäisen nesteen Ca^{2+} -konsentraatio on tavallisesti noin 1000-10000 kertaa pienempi verrattuna solunulkoiseen nesteeseen. Huomattavaa konsentraatiogradienttia hyödynnetään solunsisäisessä viestinvälityksessä sekä aktiopotentiaalin synnyssä muun muassa verisuonten sileän lihaksen soluissa. Stimuloituneissa soluissa tapahtuu kalsiumin sisään virtausta sytosoliin, jossa Ca^{2+} :lla on merkittävä rooli solunsisäisten signaalikaskadien aktivoinnissa. Prosessi päättyy, kun solukalvon Ca^{2+} -pumput siirtävät kalsiumionit takaisin solunulkoiseen tilaan tai solunsisäisiin varastoihin palauttaen normaalin konsentraatiogradientin. ^{7,15,16}

Suurin osa (noin 99 %) elimistön kalsiumista on varastoituneena luustoon. Loppuosa kalsiumista jakautuu solunsisäiseen (0,054 %) ja solunulkoisen nesteeseen (0,036 %). Plasmassa kalsium esiintyy kolmessa muodossa: noin puolet fysiologisesti aktiivisessa ioni-soituneessa muodossa, 40 % sitoutuneena plasman proteiineihin (pääasiassa albumiiniin)

ja loput 10 % sitoutuneena erilaisiin anioniyhdisteisiin (sitraatti- ja oksalaattiyhdisteet). Kokonaiskonsentraatio plasmassa on normaalisti 2.15–2.51 mmol/l.^{7,8,15,17,18}

Luusto toimii elimistön merkittävimpänä kalsiumvarastona. Luustoon kalsiumia on varastoitu rakennemateriaalina (hydroksiapatiitti, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), mutta luustolla on myös tärkeä tehtävä elimistön kalsiumtasapainon säätelyssä. Luuston rakennetta uudistetaan jatkuvasti siten että vanhan, hajotettavan luuaineksen tilalle muodostetaan yhtä paljon uutta luuta. Tämä metabolinen aktiivisuus mahdollistaa sulonulkoisen nesteen kalsiumkonsentraation puskuroinnin elimistön tarpeiden mukaisesti.^{7,17}

2.2.2 Kalsiumin imeytyminen ja erityis

Kalsiumin imeytyminen perustuu pääasiallisesti diffuusioon ohutsuolesta parasellulaarista reittiä Na^+ :n ja veden aktiivisen imeytymisen muodostaman konsentraatiogradientin ohjaamana. Aktiivinen Ca^{2+} :n imeytyminen tapahtuu pohjukaissuolen alueella. Päivittäisen ravinnon mukana tulevasta kalsiumista noin 90 % poistuu ulosteiden mukana vähäisen imeytymisen sekä suolistoon tapahtuvan erityksen seurauksena.^{7,18}

Suurin osa kalsiumin erityksestä tapahtuu ulosteiden kautta. Virtsan mukana poistuu noin 10 % päivittäisestä ravinnon mukana tulevasta kalsiumista. Munuaisissa kalsiumin takaisinimeytyminen on tehokasta – 99 % alkuvirtsan filtoituneesta kalsiumista reabsorboituu munuaistubuluksissa. Suurin osa (>90 %) reabsorptiosta tapahtuu proksimaalisissa tubuluksissa, Henlen lingon sekä distaalisten tubulusten alkuosien alueella. Loput reabsorptiosta tapahtuu distaalisten tubulusten loppuosissa sekä kokoojaputkissa ja on enemmän riippuvaista veren kalsiumpitoisuuden vaihteluista.^{7,18}

2.2.3 Kalsiumaineenvaihduntaan vaikuttavat tekijät

Solunulkoisen nesteen kalsiumpitoisuutta säädellään normaalioloissa hyvin tarkasti. Lyhyellä aikavälillä veren kalsiumkonsentraatiota säädellään luuston kautta. Luustossa olevat kalsium-fosfaattiyhdisteet (esimerkiksi CaHPO_4) puskuroivat tehokkaasti pienemmät konsentraation muutokset, mutta suuremmat muutokset vaativat humoraalista säätelyä. Humoraalisten mekanismien kautta kalsiumin imeytymiseen, eritykseen sekä varastoitumiseen voidaan vaikuttaa sopivalla tavalla siten että elimistön kalsiumhomeostaasi ylläpidetään. Tärkeimmät pitkäaikaiseen säätelyyn osallistuvat humoraaliset tekijät ovat D-vitamiinin fysiologisesti aktiivinen muoto, kalsitrioli (1,25-dihydroksikokalsiferoli, 1,25-

D3), lisäkilpirauhashormoni (parathormoni, PTH) sekä kilpirauhasen parafollikulaaristen solujen erittämä kalsitoniini. ^{7,19}

D-vitamiini

Elimistön kannalta aktiivinen D-vitamiinin muoto, kalsitrioli (1,25-D3), muodostuu inaktiivisesta D-vitamiinista maksassa sekä munuaisissa. D-vitamiini tehostaa merkittävästi kalsiumin imeytymistä ruoansulatuskanavasta lisäämällä kalsiumia sitovien proteiinien synteesiä. Luustossa D-vitamiini lisää kalsiumin mobilisointia välillisesti lisäämällä PTH:n vaikutuksia. On myös arvioitu, että D-vitamiini tehostaisi munuaisissa tapahtuvaa kalsiumin reabsorptiota, mutta vaikutus on ilmeisesti heikko. D-vitamiinin puute heikentää merkittävästi kalsiumin imeytymistä suolistossa sekä vaikuttaa luuston uudistumiseen. Lapsilla seurauksena ilmenee riisitautia ja aikuisilla osteomalasiaa. Liialliset D-vitamiinipitoisuudet aiheuttavat hyperkalsemiaa ja hyperkalsiuriaa. ^{7,13,19}

Lisäkilpirauhashormoni

Lisäkilpirauhashormonin vaikutukset pyrkivät nostamaan solunulkoisen nesteen kalsiumpitoisuuksia. Solunulkoisen kalsiumin pitoisuus säätelee PTH:n eritystä negatiivisen takaisinkytkennän kautta siten, että alentunut kalsiumkonsentraatio saa aikaan PTH:n erityksen lisääntymisen ja päinvastoin. PTH:n vaikutuksesta luustosta mobilisoidaan kalsiumia ja munuaisissa kalsiumin reabsorptio lisääntyy. PTH lisää myös D-vitamiinin konversiota biologisesti aktiiviseen muotoon munuaisissa ja tätä kautta tehostaa kalsiumin imeytymistä suolistossa. PTH:n puute aiheuttaa hypokalsemiaa ja ylimäärä puolestaan pitkäaikaisena ilmiönä luiden liiallista kataboliaa ja hyperkalsemiaa. ^{7,19}

Muut säätelytekijät

Kalsiumpitoisuuksien säätelyyn osallistuu elimistössä myös muita hormoneja, mutta näiden merkitys on D-vitamiiniin ja PTH:iin verrattuna pienempi. Kalsitoniini on kilpirauhasen erittämä peptidihormoni, jolla on PTH:iin nähden päinvastainen vaikutustavoite – kalsiumpitoisuuden alentaminen. Verrattuna PTH:n metabolisiin vaikutuksiin, kalsitoniinin merkitys on melko vähäinen. Kalsitoniini lisää kalsiumin varastointia luuhun ja vähentää luuta hajottavien osteoklastisolujen muodostusta sekä toimintaa. Kalsitoniinin vaikutuksesta kalsiumin reabsorptio munuaisissa vähenee. Estrogeenilla on luun mineralisaatiota lisäävä vaikutus. Estrogeeni lisää myös kalsiumin kuljettajaproteiinien määrää suolistossa ja munuaisissa. Kallikreiniinillä on myös Ca^{2+} -kuljetusproteiinien määrää lisäävä vaikutus munuaisissa. ^{7,18,19}

2.3 Kalsiumin yhteys sydän- ja verenkiertoelinsairauksiin

Elimistössä runsaasti esiintyvällä kalsiumilla on havaittu lukuisissa tutkimuksissa yhteyksiä sydän- ja verenkiertoelinsairauksien ilmaantuvuuteen sekä patofysiologiaan. Kaikkia taustalla olevia mekanismeja, joilla kalsium vaikuttaa näiden sairauksien patofysiologiaan, ei toistaiseksi ole kyetty selvittämään.

2.3.1 Kalsiumin ja kohonneen verenpaineen välinen yhteys

Kohonnut verenpaine, hypertensio, on merkittävä riskitekijä sydän- ja verenkiertosairauksille, jotka ovat tärkeimpiä kuolinsyitä maailmanlaajuisesti ¹. Kohonneen verenpaineen riskitekijöitä on useita, mutta toistaiseksi on edelleen epäselvää, mikä aiheuttaa yleisintä muotoa, essentiaalista verenpainetauti ⁶. Seerumin kokonaiskalsiumkonsentraation ja verenpainetaudin välinen yhteys ei ole toistaiseksi täysin yksiselitteinen useista tutkimuksista huolimatta. Useimmissa tutkimuksissa on havaittu verenpaineen ja seerumin kokonaiskalsiumpitoisuuden välillä positiivinen korrelaatio ^{4,6,20-23}, mutta osassa myös käänteinen korrelaatio ¹⁶. Suurentuneen kokonaiskalsiumtason sekä hypertension välistä patofysiologista yhteyden selittämiseksi on esitetty useita teorioita ^{4,20}. Kohonneen solunsisäinen kalsiumtason on arvioitu voivan vaikuttaa vasoaktiivisten hormonien (muun muassa katekoliamiinit sekä angiotensiini II) eritykseen sekä toimintaan verenpainetasoja kohottavasti ^{6,24}. Kohonnut kalsiumtaso vaikuttaa verisuonten seinämän lihassolujen supistuvuuteen ja siten perifeerisen virtausvastuksen kautta verenpaineeseen ²⁰. Lisäksi taustalla vaikuttaa renaalisten verenkiertomuutosten (poikkeava sileälihastoiminta verisuonissa, vasokonstriktio ja alentunut renaalinen verenkierto) aiheuttama tavallisesta poikkeava munuaisfunktio ^{4,6}. Suurentuneella veren kokonaiskalsiumpitoisuudella on yhteys valtimoiden seinämien kalsifikaation. Kalsifikaatio johtaa normaalin elastisiteetin vähenemistä suonen seinämissä ja muuttaa virtausominaisuuksia suonen sisällä vaikuttaen verenpaineeseen ^{6,7}.

Normaalin, kohtuullisen kalsiumin saannin on osoitettu olevan yhteydessä suotuisampaan verenpaineprofiiliin ²⁵⁻²⁷ sekä pienentävän riskiä ylipainolle ²⁸. Aiemman tutkimustiedon mukaan ravinnon kalsiumin suotuisa verenpainevaikutus välittyy mahdollisesti aktiivisen D-vitamiinin (1,25-D3) kautta. D-vitamiinin välityksellä solunsisäinen kalsiumpitoisuus kasvaa verisuonten sileässä lihaksessa ja saa aikaan perifeerisen verenkierron vastuksen sekä verenpaineen kohoamisen. Ravinnosta saatava kalsium inhiboi tätä D-vitamiinin

vaikutusta ja sen seurauksena olevia verenpainevaikutuksia.²⁶ On kuitenkin arvioitu, että hyvin runsaasti kalsiumia sisältävä ruokavalio voi myös aiheuttaa kalsitriolin vaikutusten suppressoitumista ja tämän seurauksena johtaa RAA-järjestelmän herkistymisen kautta verenpainetasojen kohoamiseen²⁹. Kalsiumlisäravinteiden käytöllä on osoitettu olevan suotuisa vaikutus raskauden aikaisien verenpainekomplikaatioiden ilmaantuvuuteen sekä myöhemmin lapsuusajan verenpainetaudin ilmaantuvuuteen²⁰. On kuitenkin huomattava, että merkittävästi normaalista poikkeava kalsiumin saanti ravinnon tai lisäravinteiden kautta voi ohittaa normaalin homeostaattisen säätelyn ja johtaa epäedullisiin terveysvaikutuksiin muun muassa poikkeavan verenpaineen säätelyn kautta^{20,29}.

2.3.2 Kalsiumin ja sepelvaltimotaudin välinen yhteys

Tuoreissa tutkimuksissa on osoitettu kohonneen veren kalsiumtason olevan huonomman ennusteen merkki sepelvaltimotautia sekä kroonisia munuaistauteja sairastavilla henkilöillä sekä terveillä post-menopausaalisilla naisilla^{30,31}. Kohonnut veren kokonaiskalsiumtaso on yhteydessä kohonneeseen riskiin sairastua metaboliseen oireyhtymään³² sekä sydän- ja verenkiertoelinsairauksiin²⁹.

Veren kalsiumin on todettu olevan yhteydessä sydän- ja verisuonisairauksiin useiden mekanismien kautta. Näitä ovat muun muassa veren kolesteroliprofiili, insuliinin erityis sekä herkkyys, verisuonten vasodilataatio, erilaiset tulehdukselliset tilat, veren hyytymisjärjestelmä, lihavuus, metabolinen oireyhtymä sekä suonten kalsifikaatio^{15,25,28}. Lisäksi kohonneen kalsiumtason sekä samanaikaisesti alentuneen magnesiumtason on arvioitu johtavan autonomisen hermoston toimintamuutoksiin (sympaattisen hermoston yliaktiivisuus ja parasympaattisen hermoston aliaktiivisuus), jotka nostavat riskiä sydän- ja verenkiertosairauksille mukaan lukien sydänperäisen äkkikuoleman²⁸.

Useissa tutkimuksissa on tutkittu ravinnon kautta saatavan sekä lisäravinteiden kautta saatavan kalsiumin yhteyttä sydän- ja verenkiertoelinsairauksiin. Kalsiumin saannilla on todettu olevan yhteys sydän- ja verenkiertoelinsairauksiin, mutta yhteys ei ole täysin suoraviivainen. Normaalin ravinnosta saatavan kalsiumin sekä sepelvaltimotautikuolleisuuden välillä on havaittu käänteinen korrelaatio. Dietäärin kalsiuminsaannin on havaittu olevan kääntäen verrannollinen verenpainetaudin, diabeteksen sekä ylipainon riskille. Kalsium lisäravinteiden käyttöön liittyy puolestaan riski kuolleisuuden kasvuun sekä sy-

dän- että aivoinfarkteihin. Tuoreessa meta-analyysissä kalsiumin saannin ja kardiovaskulaarikuolleisuuden yhteyttä kuvattiin U-käyränä, jossa noin 800 mg vuorokausiannoksella saavutettiin suotuisin kardiovaskulaaririskien profiili ³³. Tämän vuoksi kalsiumia sisältävien lisäravinteiden käyttöä tulee arvioida tapauskohtaisesti. Kalsiumlisäravinteisiin liittyvää sepelvaltimotautiriskin kasvun ajatellaan johtuvan muun muassa seerumin kalsiumtason nousun aiheuttamista akuuteista muutoksista verenkiertojärjestelmässä. Runsas kalsiuminsaanti mahdollisesti kohottaa seerumin FGF23-tasoja (engl. *fibroblast growth factor 23*), jonka on todettu olevan yhteydessä kohonneeseen kardiovaskulaaritapahtumien ilmaantuvuuteen sekä kokonaiskuolleisuuteen. ^{15,25,29,33}

3 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tutkimuksessa selvitämme, onko seerumin kokonaiskalsiumpitoisuudella yhteyttä verenpaineeseen sekä lepoheodynamiikan osamuuttujiin. Hemodynamiikkaa arvioidaan mittaamalla tutkimuspotilaiden radiaaliset verenpainetasot sekä määrittämällä sydämen minuuttitilavuusindeksi, systeemisen verenkierron vastusindeksi (SVRI), pulssiaallon etenemisnopeus sekä ekstrasellulaarisen nesteen määrä. Mikäli kalsiumtasojen ja verenpaineen välillä havaitaan yhteys, verrataan kalsiumtasoja lepoheodynamiikan osamuuttujiin ja pyritään löytämään mahdolliset selittävät tekijät havaitulle yhteydelle.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineisto koostui 583 potilaasta, jotka osallistuivat meneillään olevaan hemodynaamiikan tutkimukseen (DYNAMIC-tutkimus, kliinisen tutkimuksen rekisteröintinumero NCT01742702). Potilaat rekrytoitiin Tampereen seudun perusterveyden yksiköistä, Tampereen yliopistollisesta sairaalasta, Tampereen yliopistosta sekä Varalan urheiluopistosta. Varsinaiset tutkimuspotilaat seulottiin 830:n vapaaehtoisen joukosta. Potilaille järjestettiin haastattelu, kliininen tutkimus sekä fysiologiset mittaukset ennen tutkimukseen hyväksymistä. Lisäksi elintavat, kardiovaskulaaristen sekä muiden sairauksien taustat selvitettiin. Tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat hermodynaamiikkaan vaikuttavien lääkkeiden käyttö, diabetes, kliinisesti osoitettavissa oleva munuaissairaus (eGFR <60 mL/min/1.73 m² tai proteinuria), laboratoriodiagnostisesti osoitettu sekundaarinen hypertensio sekä sydän- ja verisuonisairaus.^{34,35}

4.2 Laboratoriotutkimukset

Veri- ja virtsanäytteet otettiin aamulla 12 tunnin paaston jälkeen. Verisolujen laskentaan sekä hematokriitin määrittämiseen käytettiin ADVIA 120 tai 2120 -menetelmää (Bayer Health Care, Tarrytown, NY, USA) ja muiden laboratorioarvojen osalta käytössä oli Cobas Integra 700/800 (F. Hoffmann-LaRoche Ltd., Basel, Sveitsi). Lisäksi rekisteröitiin standardi 12-kytkentäinen elektrokardiogrammi (EKG).³⁴⁻³⁶

4.3 Hemodynaamiset tutkimukset

Hemodynaamisia mittauksia edeltävästi potilaita neuvottiin olemaan tupakoimatta, syömättä raskaasti sekä välttämään kofeiinia neljän tunnin ajan sekä välttämään alkoholia vuorokauden ajan. Hemodynaamisia mittauksia edeltävästi anturit kiinnitettiin samalla, kun potilas lepäsi makuuasennossa 10 minuutin ajan. Hemodynaamiset suureet mitattiin makuuasennossa 5 minuutin aikana, keskiarvot mittaussuureista laskettiin viimeisen kolmen minuutin jaksosta.³⁵

Arteria radialiksen verenpaine sekä pulssiaallon muoto mitattiin ranteesta automatisoidulla tonometrisellä sensorilla (Colin BP-508T; Colin Medical Instruments Corp, San

Antonio, TX, USA) ja analysoitiin sekä tallennettiin SphygmoCor PWMx -järjestelmällä (AtCor Medical, West Ryde, Australia). Radiaalinen verenpainemittaus kalibroitiin 2-4 minuutin välein vastakkaisen olkavarren verenpaineesta.^{35,36}

Koko kehon impedanssikardiografiaa varten käytettiin CircMon -laitetta (JR Medical Ltd, Tallinna, Viro). Järjestelmällä mitattiin syke (HR), iskuatilavuusindeksi (stroke index, sydämen iskuatilavuus/kehon pinta-ala), minuuttitulavuusindeksi (cardiac index, sydämen minuuttitulavuus/kehon pinta-ala), systeemisen verenkierron vastusindeksi (SVRI), pulsuaalinnopeus (PWV) sekä ekstrasellulaarisen nesteen tilavuus. Hemodynaamisten suureiden mittaustapojen toistettavuus ja jäljennettävyyden on todettu hyväksi.^{35,36}

4.4 Tilastolliset menetelmät

GFR:n laskemiseen on käytetty CKD-EPI kreatiniini kystatiini C -kaavaa. Potilasaineisto jaettiin kalsiumtasojen suhteen kolmeen ryhmään (<2,25; 2,25-2,34; >2,34 mmol/l). Monimuuttuja-analyysissä (engl. *stepwise linear regression analysis*) pyrittiin löytämään hemodynaamisia suureita (systolinen ja diastolinen verenpaine, SVRI, PVW, CI, solunulkoisen nesteen tilavuus) itsenäisesti selittäviä tekijöitä. Tätä varten hemodynaamiset suureet vakioitiin seuraavien muuttujien suhteen: ikä, BMI, sukupuoli, eGFR, alkoholin käyttö, kalsium, fosfaatti, 25-hydroksivitaamiini D, LDL-kolesteroli, triglyseridit.

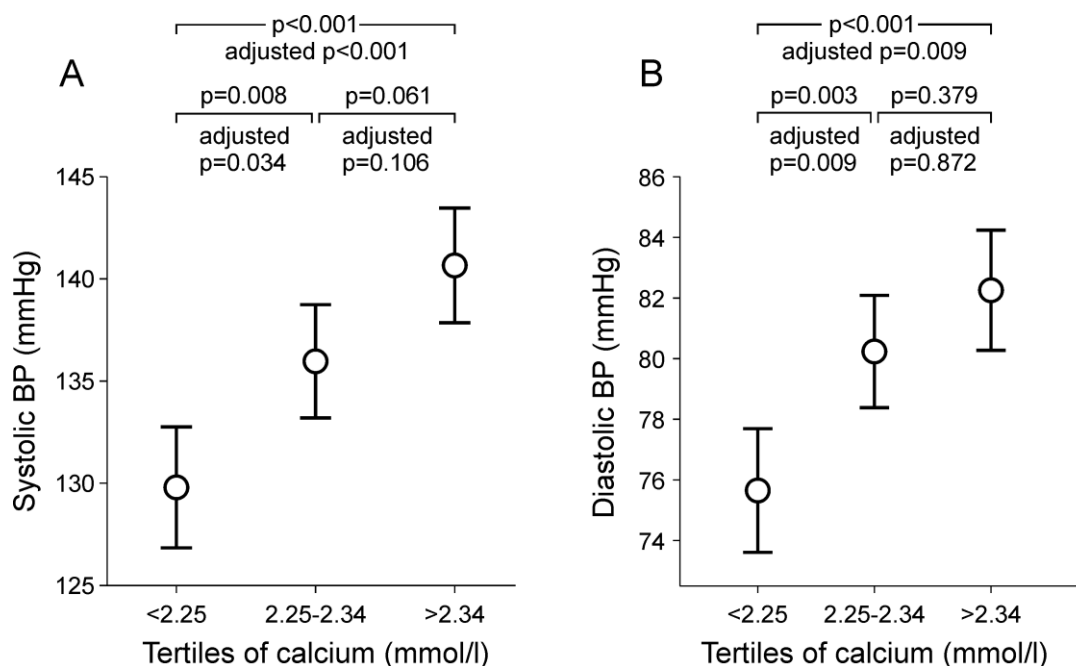
Aineiston tilastolliseen käsittelyyn käytettiin SPSS -ohjelmistoa (versio 17.0, SPSS Inc., USA). Tulokset esitetään muodossa keskiarvo (\pm keskihajonta) tai 95 %:n luottamusväli. Tilastollisesti merkittävän tuloksen rajana käytettiin p-arvoa alle 0,05.

5 TULOKSET

Tutkimusaineiston (n=583) kliiniset taustatiedot sekä laboratoriotutkimusten tulokset on esitetty taulukossa 1. Keskimääräinen ikä oli 45 vuotta ja miehiä 294/583 (50,4 %). Miesten ja naisten välillä havaittiin useissa kliinisissä piirteissä tai laboratorioarvoissa tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia (BMI, alkoholin käyttömäärä, verenpaine (systolinen ja diastolinen), paastoverensokeri, Na^+ , K^+ , Krea, Ca^{2+} , Pi, kystatiini-C, aldosteroni, virtsan vuorokausimittauksen Na ja K, HDL- ja LDL-kolesteroli sekä triglyseridit), mutta vain osa eroista on kliinisesti merkittäviä. Laboratoriotutkimusten mukaan keskimääräiset seerumin kalsiumtasot (2,304 mmol/l) olivat viitesuosituksen mukaiset.

Verenpainetasot olivat laboratoriossa mitattuina alhaisempia kuin vastaanotolla ($p<0.001$) kummallakin sukupuolella (taulukko 2), mikä on yhtenevä aiempien havaintojen kanssa ³⁶. Sukupuolten välillä havaittiin minuuttitulavuusindeksiä lukuun ottamatta tilastollisesti merkitsevä ero jokaisessa mitatussa hemodynaamisessa suureessa. Miehillä mitattiin korkeampi systolinen ja diastolinen verenpaine sekä SVRI, mutta syke, pulssi-aallon etenemisnopeus sekä solunulkoinen nestetilavuus olivat suurempia naisilla.

Systolisen ja diastolisen verenpaineen osalta havaittiin nouseva trendi kalsiumtertiileihin jaetussa tutkimusaineistossa (kuva 1). Tilastollisesti merkittävät erot ennen vakiointia havaittiin systolisessa verenpaineessa verrattaessa alinta tertiiliä keskimmäiseen sekä ylimpään tertiiliin. Diastolisessa paineessa löydös oli vastaava: tilastollisesti merkittävä ero havaittiin alimman tertiilin suhteessa keskimmäiseen tai ylimpään tertiiliin, mutta eroa ei havaittu keskimmäisen ja ylimmän tertiilin välillä. Vakioitaessa verenpaine-arvot edellä aiemmin kuvailtujen sekoittavien tekijöiden suhteen erot kalsiumtertiilien välillä säilyivät systolisen ja diastolisen verenpaineen osalta.

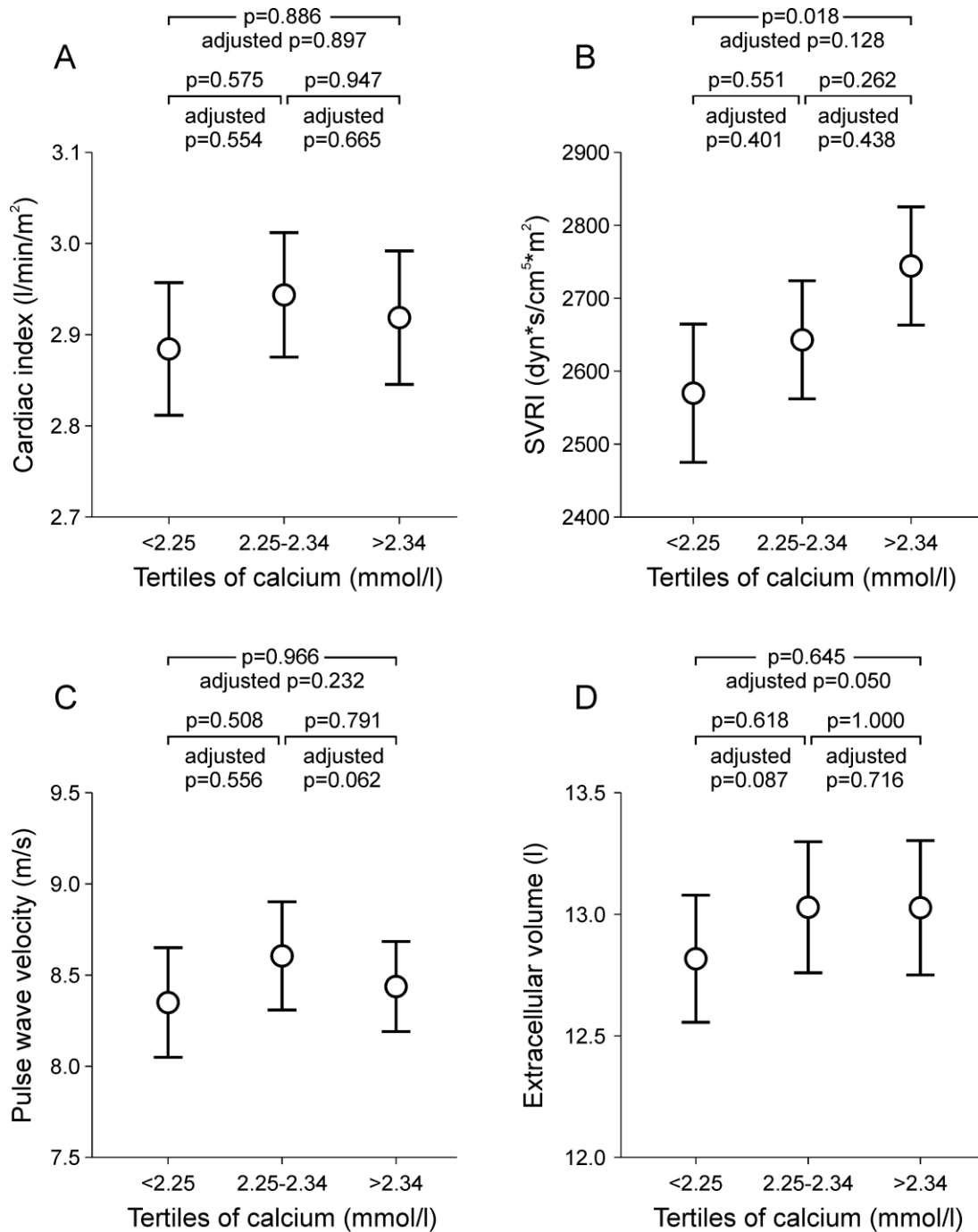


Kuva 1. Systolinen (A) ja diastolinen verenpaine (BP) (B) jaettuna kalsiumtertiilien suhteen. Keskiarvo (pallo) ja 95 %:n luottamusväli (viikset). p-arvot esitetty vakioimattomina sekä vakioituina sekoittavien tekijöiden suhteen.

Kalsiumtertiilien vertailu hemodynamiikan osamuuttujien (SVRI, CI, PWV, ECW) osalta on esitetty kuvassa 2. Kalsiumtertiilien välillä ei vakioimattomissa analyyseissä havaittu tilastollisesti merkittävää eroa minuuttitilavuusindekseissä, pulssiaallon etenemisnopeudessa eikä solunulkoisen nesteen tilavuudessa. SVRI:ssä havaittiin kasvava trendi kalsiumtertiilien välillä ja alimman ja ylimmän tertiilin välillä todettiin myös tilastollisesti merkittävä ero ($p \approx 0.018$). Vakioitaessa hemodynamiikan osamuuttujat sekoittavien tekijöiden suhteen, havaittu ero SVRI:ssä katoaa ($p \approx 0.128$). Solunulkoisen nesteen tilavuudessa havaittiin vakioinnin jälkeen raja-arvoinen ero alimman ja ylimmän tertiilin välillä ($p \approx 0.050$). Muissa muuttujissa ei havaittu vakioinnin jälkeen tilastollisesti merkittäviä eroavaisuuksia kalsiumtertiilejä vertailtaessa.

Monimuuttuja-analyysissä analysoitiin koko tutkimuspopulaatiota yhtäaikaaisesti. Systolisen verenpaineen osalta (taulukko 3) itsenäisinä selittävinä tekijöinä olivat ikä, BMI, miessukupuoli, LDL-kolesteroli, kalsium sekä eGFR. Diastolisen paineen osalta selittävinä tekijöinä olivat edellisten lisäksi alkoholin käyttömäärä, mutta LDL-kolesteroli ja D-vitamiini (D-25) eivät olleet tilastollisesti merkittäviä itsenäisiä muuttujia. Kalsium ei toiminut monimuuttuja-analyysin mukaan itsenäisenä selittävänä tekijänä verenpaineen

osamuuttujille (SVRI, PVW, ECW, CI) (taulukko 4). Monimuuttuja-analyysin lopulliset tulokset hemodynaamisille osamuuttujille on esitelty taulukossa 4.



Kuva 2. Minuuttitilavuusindeksi (CI) (A), systeemisen verenkierron vastusindeksi (SVRI) (B), pulssiaallon etenemisnopeus (PWV) (C) sekä solunulkoisen nesteen tilavuus (ECW) (D) jaettuna kalsiumtertiilien suhteen. Keskiarvo (pallo) ja 95 %:n luottamusväli (viikset). p-arvot esitetty vakioimattomina sekä vakioituina sekoittavien tekijöiden suhteen.

Taulukko 1. Tutkimuspopulaation taustatiedot ja laboratoriotulokset, keskiarvo (keskiha-jonta).

	Kaikki (n= 583)	Miehet (n= 294)	Naiset (n= 289)
Ikä (vuotta)	45 (12)	46 (12)	44 (12)
BMI ¹ (kg/m ²)	26,8 (4,4)	27,4 (4,0)	26,1* (4,8)
Alkoholin käyttö (alkoholiannosta viikossa)	4 (6)	6 (7)	3* (4)
Tupakoitsijat (%)	13	14	12
Insuliiniherkkyyssindeksi (QUICKI)	0,36 (0,04)	0,35 (0,05)	0,36 (0,04)
Verenpaine (mmHg)			
Systolinen	141 (21)	146 (21)	135* (20)
Diastolinen	89 (13)	92 (12)	86* (12)
Kreatiniini (µmol/l)	74 (14)	82 (12)	66* (10)
Natrium (mmol/l)	140 (2)	141 (2)	140* (2)
Kalium (mmol/l)	3,8 (0,3)	3,9 (0,3)	3,8* (0,3)
Kalsium (mmol/l)	2,304 (0,109)	2,320 (0,104)	2,287* (0,111)
Fosfaatti (mmol/l)	0,96 (0,16)	0,93 (0,17)	0,99* (0,16)
eGFR ² (ml/min/1.73m ²)	98 (15)	98 (15)	99 (14)
Aldosteroni (pmol/l)	510 (380)	460 (220)	570* (480)
Reniini (ng/ml/h)	0,98 (0,95)	0,97 (0,96)	0,99 (0,95)
U-Natrium (mmol/24h)	154 (63)	175 (62)	134* (57)
U-Kalium (mmol/24h)	84 (28)	92 (28)	77* (26)
D-Vitamiini			
D-25 (nmol/l)	71 (36)	72 (37)	71 (35)
D-1,25 (pmol/l)	109 (34)	103 (32)	116* (36)
Plasman (paasto, mmol/l)			
Kokonaiskolesteroli	5,2 (1,1)	5,2 (1,1)	5,1 (1,0)
HDL-kolesteroli	1,6 (0,4)	1,4 (0,4)	1,8* (0,4)
LDL-kolesteroli	3,0 (1,0)	3,3 (1,0)	2,8* (0,9)
Triglyseridit	1,3 (1,0)	1,5 (1,2)	1,1* (0,6)
Glukoosi	5,4 (0,6)	5,6 (0,6)	5,3* (0,6)

¹ BMI, painoindeksi. ² eGFR (glomerular filtration rate) laskettuna CKD-EPI kreatiniini kys-tatiini-C -kaavalla. *p<0.05 naiset vs. miehet.

Taulukko 2. Hemodynamiikan suureet, keskiarvo (keskihajonta).

	Kaikki (n= 583)	Miehet (n= 294)	Naiset (n= 289)
Systolinen verenpaine (mmHg)	136 (21)	140 (19)	131* (21)
Diastolinen verenpaine (mmHg)	79 (14)	82 (13)	77* (15)
Syke (iskua/min)	64 (9)	63 (10)	65* (9)
CI ¹ (l/min/m ²)	2,92 (0,50)	2,96 (0,52)	2,88 (0,49)
SVRI ² (dyn × s/cm ⁵ / m ²)	2651 (605)	2716 (584)	2584* (620)
PWV ³ (m/s)	8,46 (2,00)	8,89 (2,10)	8,03* (1,79)
Extracellular volume balance	1,09 (0,10)	1,07 (0,09)	1,11* (0,11)

¹ CI (cardiac index), iskutilavuusindeksi. ² SVRI (systemic vascular resistance index), ääreis-
verenkierron vastusindeksi. ³ PWV (pulse wave velocity), pulssiaallon etenemisnopeus.

*p<0.05 naiset vs. miehet.

Taulukko 3. Merkittävät selittävät muuttujat systoliselle ja diastoliselle verenpaineelle lineaariregressioanalyysissä.

Systolinen verenpaine	Kaikki ($R^2 = 0,32$)		
	B	Beta	<i>P</i> -arvo
Vakio	27,1		
Ikä	0,28	0,16	0,001
BMI	1,04	0,23	< 0,001
Miessukupuoli	6,31	0,16	<0,001
LDL-kolesteroli	2,43	0,12	0,008
Ca ²⁺	31,40	0,17	<0,001
eGFR	-0,16	-0,12	0,013

Diastolinen verenpaine	Kaikki ($R^2 = 0,33$)		
	B	Beta	<i>P</i> -arvo
Vakio	37,3		
Ikä	0,133	0,11	0,020
BMI	0,46	0,15	<0,001
Miessukupuoli	0,13	0,11	0,020
Alkoholin käyttömäärä	0,16	0,069	0,009
LDL-kolesteroli	1,97	0,14	0,077
Pi	-10,44	-0,13	0,002
Ca ²⁺	17,18	0,14	<0,001
25-D3	0,026	0,071	0,059
eGFR	-0,17	-0,18	<0,001

eGFR, GFR:n estimaatti käyttäen CKD-EPI kreatiniini-kystatiini C -kaavaa; BMI, painoindeksi; Pi, fosfaatti; 25-D3, 25-hydroksivitamiini D.

Taulukko 4. Merkittävät selittävät muuttujat CI:lle, SVRI:lle, PWV:lle ja ECW:lle lineaariregressioanalyysissä.

CI	Kaikki ($R^2 = 0,045$)		
	B	Beta	P-arvo
Vakio	3,45		
BMI	-0,022	-0,19	<0,001
Alkoholin käyttömäärä	0,011	0,12	0,006

SVRI	Kaikki ($R^2 = 0,23$)		
	B	Beta	P-arvo
Vakio	856		
Ikä	7,38	0,14	0,005
BMI	35,87	0,26	<0,001
LDL-kolesteroli	54,42	0,087	0,057
Ca ²⁺	399,66	0,072	0,072
eGFR	-6,28	-0,15	0,002

PWV	Kaikki ($R^2 = 0,45$)		
	B	Beta	P-arvo
Vakio	1,99		
Ikä	0,086	0,50	<0,001
BMI	0,055	0,12	0,002
Miessukupuoli	0,52	0,13	<0,001
Triglyseridit	0,23	0,08	0,037
LDL-kolesteroli	0,25	0,12	0,002
25-D3	-0,003	-0,058	0,084

ECW (BAL)	Kaikki ($R^2 = 0,11$)		
	B	Beta	P-arvo
Vakio	1,12		
Miessukupuoli	-0,035	-0,17	<0,001
LDL-kolesteroli	-0,015	-0,14	0,001
Pi	0,076	0,12	0,130
Ca ²⁺	-0,069	-0,072	0,100
25-D3	0,000	0,093	0,028

BMI, painoindeksi; eGFR, GFR:n estimaatti CKD-EPI kreatiniini-kystatiini C -kaavalla; 25-D3, 25-hydroksivitamiini D; Pi, fosfaatti.

6 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa haluttiin selvittää, onko veren kokonaiskalsiumpitoisuuden ja verenpaineen ja tämän osamuuttujien välillä yhteyttä. Laajan tutkimusaineiston (n=583) kattavassa aineistossa havaittiin, että veren kokonaiskalsiumpitoisuudella oli positiivinen korrelaatio systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen. Tilastollisesti merkittävät erot verenpaineessa havaittiin verrattaessa alinta kalsiumtertiiliä keskimmäiseen ja ylimpään tertiiiliin. Jatkoanalyysissä ei kuitenkaan havaittu yhtä selkeää yhteyttä verenpaineen osatekijöiden ja veren kokonaiskalsiumpitoisuuden välillä. Systeemisessä verenkierron vastusindeksissä havaittiin kasvava trendi kalsiumtertiilien välillä ja ero alimman ja ylimmän tertiiilin välillä oli tilastollisesti merkittävä ennen vakiointia. Vakioitaessa analyysi sekoitavien tekijöiden osalta, SVRI:ssä havaittu tulos ei ollut enää merkittävä.

Tutkimuksessa havaittu positiivinen korrelaatio veren kalsiumpitoisuuden ja verenpaineen välillä on yhtenevä aiempien tutkimusten tulosten kanssa ^{4,6,20-23}. Sabanayagam *et al.* havaitsi kokonaiskalsiumin ja kohonneen verenpaineen välillä positiivisen yhteyden laajassa tutkimusaineistossa (n≈12400) vakioinnin jälkeen ⁴. Jorde *et al.* kertoi 90-luvun lopulla tehdyssä laajassa norjalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa (n≈27000) vastaavasta tuloksesta ⁵. Kesteloot *et al.* (n≈8000) raportoi Belgiassa tehdystä tutkimuksesta, että seerumin kokonaiskalsiumpitoisuudella oli positiivinen korrelaatio miesten verenpaineeseen (systolinen ja diastolinen) ja naisten diastoliseen verenpaineeseen ²¹.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, löytyykö veren kalsiumtasojen ja verenpaineen välillä tunnettuun yhteyteen selittävää tekijää hemodynamiikan osamuuttujista (verenkierron ääreisvastus ja sydämen minuuttitilavuus). Työssä ei pystytty osoittamaan itsestä selittävää tekijää, joka olisi verenpaineen nousun takana. Aiemmista tutkimuksista tiedetään, että verenpaineen säätely on monimutkainen kokonaisuus ja saatu tulos antaa viitettä siitä, ettei verenpaineen taustalla vaikuttavien tekijöiden vaikutusta tule arvioida osamuuttujien summana vaan eräänlaisena tulona. On lisäksi huomattava, että verenpaine ei muodostu minuuttitilavuuden ja ääreisverenkierron vastuksen summasta vaan näiden muuttujien tulosta ⁸. Tämän vuoksi ääreisverenkierron vastuksen tilastollisesti merkitse-

mätön yhteys ($p=0,072$) veren kalsiumpitoisuuteen on todennäköisesti kuitenkin kliinisesti merkitsevä ja selittää todennäköisesti kalsiumpitoisuuden ja verenpainetason yhteyden.

Veren kalsiumpitoisuuksien ja verenpaineen välistä yhteyttä ei ole laajalti tutkittu hemodynaamisten osamuuttujien osalta. Schutte *et al.* tutki afrikkalaisessa tutkimuspopulaatiossa kalsiumpitoisuuden ja verenpaineen yhteyttä vuonna 2010. Nuorten miesten ryhmässä ($n=50$) havaittiin veren kokonaiskalsiumpitoisuudella positiivinen yhteys verenpaineeseen sekä verisuonten perifeerisen vastuksen reaktiiviteettiin (engl. total peripheral resistance reactivity). Kalsiumin ja verenpaineen välisen yhteyden arvellaan johtuvan afrikkalaisessa miespopulaatiossa ilmenevästä voimakkaammasta α -adrenergisestä reaktiiviteetistä, joka herkistää verisuonten sileän lihaksen soluja kalsiumille ja nostaa perifeeristä virtausvastusta³⁷. Tulos ei valitettavasti ole suoraan yleistettävissä suomalaisen potilasaineistoon, koska suomalaisessa ja afrikkalaisessa populaatiossa on tutkimusten mukaan erilainen vaste α -adrenergiselle vasokonstriktiolle³⁷. Tutkimuksessamme kuitenkin havaittiin samansuuntaisia tuloksia perifeerisessä virtausvastuksessa kalsiumtertiilien välillä: korkeampi kalsiumtaso oli ennen vakiointia yhteydessä korkeampaan perifeeriseen virtausvastusindeksiin, mutta tulos ei säilynyt tilastollisesti merkittävänä vakioinnin jälkeen.

Tutkimuksen vahvuuksina voidaan pitää suurehkoa otoskokoa ($n=583$). Tutkimuspopulaatiossa sukupuolijakauma oli tasainen ja ikähaitari melko laaja (keskiarvo 45, keskihaarjonta 12), joten populaatiota voidaan pitää edustavana verrattuna normaaliin suomalaiseen aikuisväestöön. Tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, joilla oli hemodynaamiikkaan merkittävästi vaikuttavia sairauksia tai lääkityksiä. Mahdollisia sekoittavien tekijöiden aiheuttamia virhelähteitä pyrittiin hallitsemaan aineistoa vakioimalla. On kuitenkin huomattava, että poikkileikkaustutkimuksesta virhelähteitä ei voida täysin hallita, eikä kausaalisuutta asioiden välillä voida luotettavasti osoittaa. Lisäksi tutkimusväestössä saattaa esiintyä valikoitumisharhaa, koska tutkimukseen valitut henkilöt valittiin mukaan vapaaehtoisen yhteydenoton perusteella. DYNAMIC-tutkimukseen liittyviä teknisiä mittausvirhelähteitä on käsitelty vuonna 2014 julkaistussa artikkelissa³⁵ – näitä ovat muun muassa: yksittäisiin verenpaineen mittauksiin liittyvä valkotakkihypertension tai piilevän hypertension riski, koko kehon impedanssikardiografiaan liittyvät mittaustekniset virhe-

lähteet sekä solunulkoisen tilavuuden mittaukseen liittyvät tekniset virhelähteet. Tutkimusprotokollan toistettavuus ja jäljennettävyyys on osoitettu hyväksi ^{35,36}. Tutkimuksen hemodynaamisissa mittauksissa sekä laboratoriotutkimuksissa mahdollisesti syntyviä mittausteknisiä virhelähteitä on pyritty minimoimaan yhtenäisellä mittausprotokollalla.

Tutkimuksessa tutkittiin normotensiivisten, prehypertensiivisten sekä tuoreiden tuoreeltaan diagnosoitujen hypertensiivisten potilaiden ryhmää, joilla ei ollut muita sydän- tai verenkiertosairauksia. Veren kokonaiskalsiumpitoisuuden todettiin olevan yhteydessä verenpaineeseen, mutta yksikään verenpaineen osamuuttujista ei itsenäisesti selittänyt verenpaineen nousua. Verenpaineen ja veren kokonaiskalsiumin välillä havaitun yhteyden selittävät mekanismit ovat toistaiseksi epäselvät ja vaativat jatkossa lisätutkimuksia.

LÄHTEET

1. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287(8):1003-1010.
2. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Kohonnut verenpaine: Käypä hoito -suositus. 2014; Available at: www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi04010.
3. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(1):1-7.
4. Sabanayagam C, Shankar A. Serum calcium levels and hypertension among U.S. adults. *J Clin Hypertens* 2011;13(10):716-721.
5. Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Bønaa KH. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: The Tromsø study. *Hypertension* 1999;34(3):484-490.
6. Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Rolland Y, Schott A-, Annweiler C. Association of calcium concentration with pulse pressure in older women: data from a large population-based multicentric study. *J Nutr Health Aging* 2014;18(3):323-329.
7. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
8. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.
9. Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
10. Badeer HS. Hemodynamics for medical students. *Adv Physiol Educ* 2001;25(1-4):44-52.
11. Belloni FL. Teaching the principles of hemodynamics. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):187-202.
12. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(5):335-346.
13. Pasternack A. Nefrologia. 1st ed. Helsinki: Kustannus oy Duodecim; 2012.
14. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3815-3823.
15. Wang L, Manson JE, Sesso HD. Calcium intake and risk of cardiovascular disease: a review of prospective studies and randomized clinical trials. *American Journal of*

Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions 2012;12(2):105-116.

16. Yao Y, He L, Jin Y, Chen Y, Tang H, Song X, et al. The relationship between serum calcium level, blood lipids, and blood pressure in hypertensive and normotensive subjects who come from a normal university in east of China. *Biol Trace Elem Res* 2013;153(1-3):35-40.
17. Niemelä O, Pulkki K, Vilpo J. Laboratoriolääketiede: kliininen kemia ja hematologia. 3. uud. p. ed. Helsinki: Kandidaattikustannus; 2010.
18. Renkema KY, Alexander RT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Calcium and phosphate homeostasis: concerted interplay of new regulators. *Ann Med* 2008;40(2):82-91.
19. Pelkonen O, Ruskoaho H. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 4th ed. Helsinki: Kustannus oy Duodecim; 2014.
20. Sun H, Shi J, Wang H, Fu L, Zhou B, Wu X, et al. Association of serum calcium and hypertension among adolescents aged 12-17 years in the rural area of Northeast China. *Biol Trace Elem Res* 2013;155(3):344-351.
21. Kesteloot H, Joossens JV. Relationship of serum sodium, potassium, calcium, and phosphorus with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *Hypertension* 1988;12(6):589-593.
22. Feldstein C, Akopian M, Olivieri AO, Garrido D. Association between nondipper behavior and serum calcium in hypertensive patients with mild-to-moderate chronic renal dysfunction. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)* 2012;34(6):417-423.
23. Lind L, Jakobsson S, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Relation of serum calcium concentration to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *BMJ* 1988;297(6654):960-963.
24. Hazari MAH, Arifuddin MS, Muzzakar S, Reddy VD. Serum calcium level in hypertension. *North American Journal of Medical Sciences* 2012;4(11):569-572.
25. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98(12):920-925.
26. Zemel MB. Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2001;20(5 Suppl):428S-435S; discussion 440S-442S.
27. Chen Y, Strasser S, Cao Y, Wang KS, Zheng S. Calcium intake and hypertension among obese adults in United States: associations and implications explored. *J Hum Hypertens* 2015;29(9):541-547.

28. Kim YH, Jung KI, Song CH. Effects of serum calcium and magnesium on heart rate variability in adult women. *Biol Trace Elem Res* 2012;150(1-3):116-122.
29. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346.
30. Patel RK, Jeemon P, Stevens KK, McCallum L, Hastie CE, Schneider A, et al. Association between serum phosphate and calcium, long-term blood pressure, and mortality in treated hypertensive adults. *J Hypertens* 2015;33(10):2046-2053.
31. Grandi NC, Brenner H, Hahmann H, Wusten B, Marz W, Rothenbacher D, et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart* 2012;98(12):926-933.
32. Saltevo J, Niskanen L, Kautiainen H, Teittinen J, Oksa H, Korpi-Hyovalti E, et al. Serum calcium level is associated with metabolic syndrome in the general population: FIN-D2D study. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):429-434.
33. Wang X, Chen H, Ouyang Y, Liu J, Zhao G, Bao W, et al. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC medicine* 2014;12.
34. Tahvanainen A, Koskela J, Leskinen M, Ilveskoski E, Nordhausen K, Kähönen M, et al. Reduced systemic vascular resistance in healthy volunteers with presyncopal symptoms during a nitrate-stimulated tilt-table test. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(1):41-51.
35. Vääräniemi K, Koskela J, Tahvanainen A, Tikkakoski A, Wilenius M, Kähönen M, et al. Lower glomerular filtration rate is associated with higher systemic vascular resistance in patients without prevalent kidney disease. *J Clin Hypertens* 2014;16(10):722-728.
36. Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, Leskinen MH, Koskela JK, Haring A, Viitala J, et al. Hemodynamic alterations in hypertensive patients at rest and during passive head-up tilt. *J Hypertens* 2013;31(5):906-915.
37. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT, van Rooyen JM, Fourie CM, et al. Serum calcium revisited: associations with 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in Africans. *Hypertens Res* 2010;33(7):688-694.